

ПОИСК БЕЛКОВ ВИРУСОВ, МИМИКРИРУЮЩИХ ПОД ГИСТОНЫ ЧЕЛОВЕКА, С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Грибкова А.К., Шайтан А.К.

Биологический факультет, Московский Государственный Университет им. М.В.
Ломоносова, Москва, Россия

На первом уровне компактизации генетического материала ДНК наматывается на белки-гистоны, формируя нуклеосому. Концевые неупорядоченные фрагменты гистонов подвергаются пост-трансляционным модификациям, тем самым регулируя ряд процессов, например, транскрипцию, репарацию ДНК, формирование гетерохроматина. Известно, что некоторые белки вирусов имитируют концевые фрагменты гистонов человека для модуляции иммунного ответа. Например, белок SARS-CoV-2 ORF8 взаимодействует с KAT2A, ацетилтрансферазой сайта H3K9 гистонов, что приводит к уплотнению хроматина и изменению транскрипционного ответа на инфекцию.

Данная работа посвящена поиску белков вирусов, которые потенциально могут взаимодействовать с эпигенетической машинерией в клетках хозяина, в частности, с метил- и ацетилтрансферазами гистонов человека. В качестве объекта мимикрии были выбраны остатки лизина в положениях 4, 9 и 27 на N-конце гистона H3 (K4, K9, K27), для которых описаны случаи мимикрии белками вирусов. Белки вирусов с мотивами узнавания были взяты из литературы и по результатам анализа взаимодействий из базы данных HPIDB 3.0. В ходе работы для 19-ти белков вирусов с мотивами, похожими на мотивы сайтов H3K4, H3K9, H3K27, и для последовательностей метил- и ацетилтрансферазных доменов из 21-го белка были предсказаны структуры комплексов с помощью AlphaFold2 multimer v3. В комплексах с метилтрансферазами сайтов H3K4 и H3K27 ни один мотив вирусных белков не расположился в активном центре фермента. Однако для 4 комплексов с метилтрансферазами сайта H3K9 расположение мотива вирусного белка совпало с положением мотива гистона из кристаллической структуры. Для 4 комплексов была проведена оценка изменения свободной энергии связывания при мутации ключевых сайтов мотива узнавания ферментами на аланины и оценка вероятности метилирования лизина по последовательности белка (модель MusiteDeep).

Таким образом, в результате работы найдено 3 белка вирусов человека, представителей семейств аденовирусов и герпесвирусов, которые потенциально могут взаимодействовать с метилтрансферазами сайта H3K9 гистонов человека для модуляции эпигенетического ответа клеток хозяина на инфицирование.

Грибкова А.К. была поддержана грантом Некоммерческого Фонда развития науки и образования «Интеллект».